

サイトカインの法医学的応用 -死体が生前に受けた 侵襲の評価-

著者	美作 宗太郎
号	3337
発行年	2004
URL	http://hdl.handle.net/10097/22716

氏 名（本籍） ^{みま}美 ^{さか}作 ^{そう}宗 ^た太 ^{ろう}郎

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 3 3 7 号

学位授与年月日 平 成 16 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 7 年 3 月 25 日
日本大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 サイトカインの法医学的応用
ー死体が生前に受けた侵襲の評価ー

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 舟 山 眞 人 教授 篠 澤 洋太郎

教授 加 藤 正 人

論文内容要旨

法医学領域における死因診断は肉眼所見が大きなウェートを占めており、これまで臨床検査データを法医学診断に応用することは特殊な場合に限られていた。本研究は、当初「外傷性ショック」という死因診断に科学的根拠を持たせることを目的に基礎研究が開始された。法医学検体の場合、死後変化の影響を免れることが出来ず、また検体は剖検時1回のみしか採取できないことから、その評価は難しいと予想されたが、Interleukin (IL)-6は当初の目的を達する侵襲マーカーであることが判明した。しかし同時に、死体におけるIL-6は外傷以外の病態でも上昇をみることが判明し、外傷性ショック以外にもその診断範囲を拡大することが可能と考えられた。そこで、本研究では、法医学診断にサイトカインを応用して死体が生前に受けた侵襲を数値化して評価し、更に多種類のサイトカインを測定して法医学診断への応用を試みた。IL-6、IL-8は外傷・感染症の症例を中心に高値を示し、また両者間で有意な正の相関関係を示し、臨床症例に類似した結果が得られた。また、これらは解剖学的な外傷重症度 abbreviated injury scale (AIS) とも良く相関していた。ただ、一部には肉眼的に目立った侵襲を認めなくてもIL-6、IL-8は高値を示したり、逆に肉眼的にある程度の侵襲を認めてもIL-6、IL-8は低値にとどまる症例があった。そこでこれらの原因を究明するために、本研究では単に死因からの分類・評価ではなく、サイトカインの値から個々の症例を評価した。具体的にはサイトカイン高値群とサイトカイン低値群に分け、各群内で剖検診断とサイトカイン値とに矛盾がある症例について抽出し、各症例ごとに侵襲程度を検討した。その結果、IL-6、IL-8の上昇を認める侵襲要素には、従来明らかになっていた外傷や感染症以外に、ケトアシドーシス、医療処置を受けた後に死亡した症例なども含まれていることが判明し、剖検による肉眼所見では掴みきれなかった大きな侵襲を数値として示すことが可能であった。また、剖検診断に関わらず強力な心肺蘇生術を受けた症例の多くがIL-6、IL-8の高値を示していたことから、蘇生損傷に加え、一時的な再灌流もIL-6、IL-8の上昇に関与しているものと考えられた。IL-6、IL-8以外のサイトカインでは、GM-CSFは前二者に似たパターンを示したが、 $\text{INF-}\gamma$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、 $\text{TNF-}\alpha$ については、検出自体ができなかったり、検出できても死体の侵襲の程度を正しく表しているとは言えなかった。IL-10は単独では侵襲程度の評価には利用出来なかったが、受傷時刻・死亡時刻が比較的正確に判明している症例についてIL-6、IL-8との比を解析したところ、IL-8/IL-10では受傷から死亡までの経過時間との間に有意な相関関係がみられた。法医学診断におけるサイトカインの測定は、肉眼的な剖検所見では明確な死因診断が困難な症例や、肉眼的剖検診断の確認のために既に鑑定業務にも応用されており、今後更なる診断的価値が高まるものとする。

審 査 結 果 の 要 旨

本学位論文は既に The Tohoku Journal of Experimental Medicine に掲載された参考論文及び基礎論文の研究を更に発展させた内容であり、十分評価できる。法医診断では「外傷性ショック」という死因が使用されることがあり、従来から同診断名は広範囲の皮下出血や単独では致死にならない損傷群の複合を基に主観的に診断される傾向があった。筆者は同診断に科学的根拠を持たせることを目的に、外科学の分野で手術侵襲の評価に用いられてきたサイトカインを導入することで、死体が生前に受けた侵襲の評価を試みた。法医検体の場合、臨床検査項目の大部分は死後変化を受けて信頼性に欠ける場合が多いが、筆者の試みた IL-6 は死後変化の影響も少なく、死体が生前に受けた侵襲を良く表していた。なお、本学位論文の参考論文でもある同研究は、図らずもサイトカインを死因診断に用いた世界初の研究となった。その後、IL-6 のみならず IL-8 も同様の有用性が判明し、本学位論文の基礎論文となっている。本学位論文では従来の IL-6 及び IL-8 の有用性の確認（解剖学的外傷重症度との関連など）を行ないつつ、IL-6 及び IL-8 値と死因・剖検所見に矛盾が生じる症例の詳細な検討により外傷・感染症以外のサイトカイン上昇因子を探り、更に 11 種類のサイトカインの検討、サイトカイン値と時間的因子との関連性の検討を行なった。結果は IL-6 及び IL-8 はいずれも解剖学的外傷重症度と良く相関し外傷重症度の評価にも有用であることが判明し、死亡前に行なわれた心肺蘇生処置や医療処置などもサイトカイン上昇因子となり得る可能性が示唆された。なお、ケトアシドーシスをはじめとする一部の病態でも一般的な病死症例に比べてサイトカイン上昇を認め、剖検による肉眼所見では掴みきれなかった大きな侵襲を数値として示せる可能性が示唆され、今後の詳細な検討が期待される。11 種類のサイトカインの検討では、GM-CSF は IL-6 及び IL-8 と相関性があったものの、INF- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α は、評価に値しなかった。サイトカイン値と時間的因子との関連性は法医学領域では非常に評価の困難な検討項目であった。即ち、法医検体は剖検時 1 回のみしか採取できず、また外傷などの受傷から死亡までの経過時間、死後経過時間など時間的因子の情報が不確実な場合が多いためである。筆者は 2 つのサイトカインの比と受傷から死亡までの経過時間との間に有意な相関関係を見出したが、前述のような理由で症例数が少ないため、今後は動物実験を通して検討を継続する予定とのことで更なる興味深い成果が期待される。

死体血清のサイトカインを測定し、死因診断に応用するという発想は独創的で、今後の研究や実務応用への発展性も十分に期待でき、本論文は学位に十分値するものと判断された。